



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

79027

C (45) *[illegible]*
[illegible] 10 11 1980

(51) Kv Ik⁴/Int Cl⁴ A 61 L 33/00

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	842403
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	13.06.84
(24) Alkupaivä - Giltighetsdag	13.05.83
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	13.06.84
(44) Nähtäväksipanon ja kuul julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/SE83/00191
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	14.05.82
Ruotsi-Sverige(SE) 8203029-7	

- (71) Astra Meditec AB, Box 14, Mölndal, Ruotsi-Sverige(SE)
(72) Bo Håkan Nygren, Billdal, Johan Emanuel Stenberg, Göteborg, Ruotsi-Sverige(SE)
(74) Berggren Oy Ab
(54) Tuote, jolla on biologisesti yhteensopiva pintakerros ja menetelmä tällaisen pintakerroksen muodostamiseksi tuotteille - Artikel, uppvisande ett biokompatibelt ytskikt och förfarande för åstadkommande av ett dylikt ytskikt på artiklar

(57) Tiivistelmä

Menetelmä biologisesti yhteensopivan pintakerroksen muodostamiseksi sellaisen tuotteen lasi-, silikoni-, alumiini- tai sili-
konikumipinnalle, joka on käyttökelpoinen lääketieteessä.
Mainittu pinta saatetaan reagoimaan (haluttaessa hapetuksen jälkeen) silaanin kanssa, jossa on ainakin yksi epoksiryhmä ja näin käsitelty pinta saatetaan sen jälkeen reagoimaan polysakkaridin kanssa, jossa on vähintään yksi hydroksyyli-ryhmä.
Keksintö kohdistuu myös tuotteeseen, jossa on biologisesti yhteensopiva polysakkaridipintakerros, jossa on ainakin yksi hydroksyyli-ryhmä, joka polysakkaridi on kovalenttisesti sitoutunut lasin, silikonin, alumiinin tai silikonikumin pintaan tuotteessa silaanin avulla.

(57) Sammandrag

Förfarande för åstadkommande av en yta av glas, silikon, aluminium eller silikongummi hos en artikel med medicinsk användning med ett biokompatibelt ytskikt. Nämda yta omsättes (efter oxidation vid behov) med en silan innehållande minst en epoxigrupp och den så behandlade ytan omsätts därefter med en polysackarid innehållande minst en hydroxylgrupp. Uppfinningen avser även en artikel med ett biokompatibelt ytskikt av en polysackarid innehållande minst en hydroxylgrupp, vilken polysackarid är kovalent bunden till en yta av glas, silikon, aluminium eller silikongummi av artikeln medelst en silan.

BEST AVAILABLE COPY

Tuote, jolla on biologisesti yhteensopiva pintakerros ja menetelmä tällaisen pintakerroksen muodostamiseksi tuotteille

Tämä keksintö kohdistuu tuotteisiin, joilla on biologisesti yhteensopiva pintakerros ja menetelmään tällaisen pintakerroksen muodostamiseksi tuotteille. Erityisesti keksintö kohdistuu tuotteisiin, joilla on vähintään yksi pinta lasista, silikonista, aluminiumista tai silikonikumista päällystettynä biologisesti yhteensopivalla pintakerroksella ja menetelmään sellaisten tuotteiden aikaansaamiseksi, joilla on vähintään yksi pinta lasista, silikonista, aluminiumista tai silikonikumista yhdessä biologisesti yhteensopivan pintakerroksen kanssa.

Esillä olevan keksinnön tarkoituksena on aikaansaada tuotteita, jotka ovat käyttökelpoisia lääketieteessä, joilla on biologisesti yhteensopiva pintakerros. Tämä tarkoittaa esimerkiksi tuotteille, jotka on tarkoitettu käytettäväksi kosketuksessa veren kanssa, että verelle vierasta tuotetta käsitellään siten, että se ei aiheuta hyytymistä tai tukoksien muodostumista.

Ennestään tunnetussa menettelytavassa biologisesti yhteensopivan pintakerroksen muodostamiseksi lääketieteessä käyttökelpoisille tuotteille muutetaan aineen pintaenergia usein. Eri-laisien metallien ominaisuuksissa on aikaansaatu parannus modifioimalla pintakerroksia joko hydrofobisemmiksi tai hydrofiilisemmiksi. Pintakerroksen hydrofobisointi, esimerkiksi metylisoimalla lasipinta, johtaa veren pinta-aktivoituneen hyytymisjärjestelmän tehokkuuden alenemiseen. Proteiinit kuten fibrinogeeni sitoutuvat kuitenkin suhteellisen kiinteästi tällaisiin pintoihin ja tällaiseen proteiinerakerrokseen voidaan määrättyjä soluja, verihiutaleita, sitoa ja aktivoita, minkä jälkeen hyytyminen alkaa, joskin se etenee hitaasti. Hydrofiiliset pinnat, esimerkiksi hydrolysoitu nailon tai hapetettu aluminium, ovat sitoneet soluja vähemmän, mutta näillä pinnoilla ei ole ehkäistyt pinta-aktivoitua koaguloitijärjestelmää. Näiden pintojen käyttö kosketuksessa veren kanssa sisältää

siten hyytymistä estävien aineiden, esimerkiksi hepariinin lisäämisen vereen.

Toinen ennestään tunnettu pintakäsittelytapa hyytymisen ehkäisemiseksi on sitoa hyytymistä ehkäiseviä aineita pintakerrokseen. Hepariinia on ensisijaisesti käytetty tällä tekniikalla. Hepariini on heksoosi-amiiniheksuronihappopolysakkaridi, joka on sulfatoitu ja jolla on happamia ominaisuuksia, so. hepariini on orgaaninen happo. DE-A-julkaisun 21 54 542 mukaan orgaanisesta lämmössä muovautuvasta hartsista olevia tuotteita impregnoidaan ensin aminosilaanikytkentäaineella ja siten käsitelty tuote saatetaan sen jälkeen reagoimaan hepariinisoolan happaman liuoksen kanssa hepariinin sitomiseksi pintakerrokseen ionisidoksilla. On osoittautunut, että hepariinilla siten käsitellyt pinnat vähentävät hyytymisreaktiota. Eräs merkittävä haitta näillä pinnoilla on kuitenkin, että hepariini-käsittely ei estä verihiutaleiden tarttumista, mikä on suuri ongelma esimerkiksi sydän-hengityslaitteissa.

On myös tunnettua, että vettä sitovat geelit, esimerkiksi polyhydroksialkyyli-metakrylaatti, alentavat proteiinin adsorptiota ja että niillä on alhainen adheesio soluihin (Hoffman et al., Ann. New York Acad. Sci., Vol. 283 (1977) 372). Näiden ominaisuuksien oletetaan johtuvan siitä, että vettä sisältävät geelit antavat alhaisen pintaenergian rajapinnassa vereen. Ennestään tunnetuissa vettä sitovien geelien valmistustavoissa on kuitenkin epäkohtia, kuten monimutkainen valmistustekniikka ja epätäydellinen polymerisaatio, mikä johtaa myrkyllisten monomeerien muotoon. Sakkarosin ja glykoosin geelimäistä seosta polysakkarididekstraanin tai -dekstriinin matriisissa käytetään ennestään tunnetun tekniikan mukaisesti putkena verisuonten yhdistämiseksi. Tällä seoksella on oltava sellainen vaikutus, ettei mitään potilaan myrkyttymistä esiinny ja että siirrännäinen liukenee vereen jonkin ajan jälkeen. Tiedetään, että neutraali polysakkarididekstraani sekoittuu vereen aiheuttamatta mitään hyytymisreaktiota.

Esillä olevassa keksinnössä yhdistetään vettä sitovien geelien ominaisuus polysakkaridien alhaiseen myrkyllisyyteen samalla

kun aikaansaadaan menettelytapa sellaisen materiaalin pintakäsittelymiseksi, joka on tärkeä lääketeknologiassa, kuten lasi, silikoni, aluminium ja silikonikumi. (Tässä yhteydessä ja patenttivaatimuksissa käytetyllä sanonnalla "lasi" tarkoitetaan myös kvartssia.)

Keksinnön mukainen tuote, jonka vähintään yksi lasista, silikonista, aluminiumista tai silikonikumista oleva pinta on päällystetty biologisesti yhteensopivalla pintakerroksella, tunnetaan siitä, että biologisesti yhteensopiva pintakerros on polysakkaridia, joka sisältää vähintään yhden hydroksyyli-ryhmän, joka polysakkaridi on kovalenttisesti sitoutunut lasiin, silikonin, aluminiumin tai silikonikumin mainittuun pintaan tuotteessa silaanin avulla.

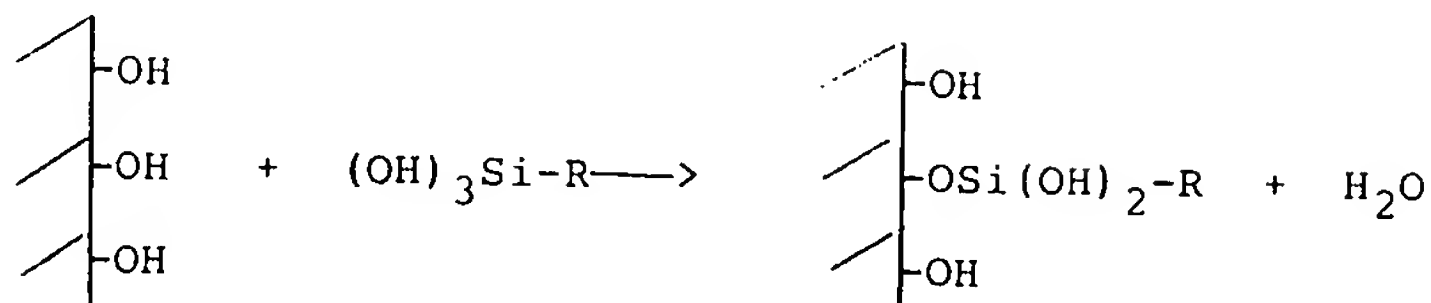
Keksinnön mukainen menetelmä sellaisten tuotteiden valmistamiseksi, jossa vähintään yksi lasista, silikonista, aluminiumista tai silikonikumista olevalla pinnalla on biologisesti yhteensopiva pintakerros, tunnetaan siitä, että tuotteen mainittu pinta, sen hapettamisen jälkeen mikäli niin halutaan, saatetaan reagoimaan silaanin kanssa, joka sisältää vähintään yhden epoksiryhmän ja että näin käsitelty pinta saatetaan reagoimaan polysakkaridin kanssa, jossa on ainakin yksi hydroksyyli-ryhmä.

Silaani voi olla alkoksisilaani ($R-Si(OCH_3)_3$) tai kloorisilaani ($R-SiCl_3$), joissa kaavoissa R tarkoittaa epoksiryhmää.

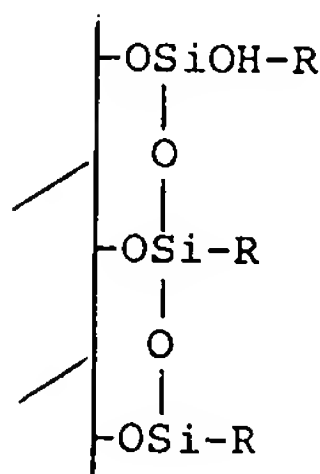
$\begin{array}{c} CH_2-CH- \\ \diagdown \quad / \\ O \end{array}$, joka on kytketty silikoniatomiin hiilivetyketjun välityksellä (useimmiten propyyli).

Hydrolysoitu silaani muodostaa aktiivisen silaanin ($R-Si(OH)_3$), joka reagoi epäorgaanisten yhdisteiden kanssa, joiden pinnalla on hydroksyyli-ryhmiä. Esimerkkejä tällaisista aineista ovat lasi, silikoni, hapettunut alumiini ja hapettunut silikonikumi, jotka aineet hydrataation jälkeen saavat hydroksyyli-ryhmiä pintakerrokseen. Pintakerroksen epäorgaanisen aineen ja silanolin välinen reaktio on ennestään tunnettua tekniikkaa

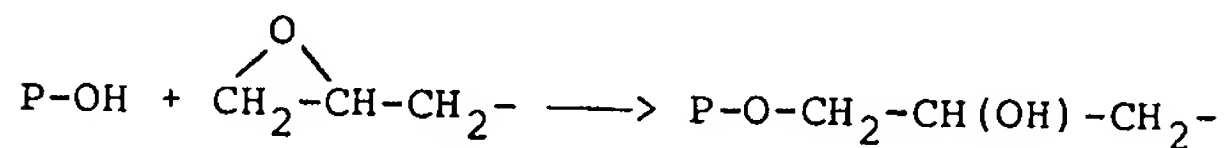
(Dow Corning Product Bulletin 23-181 C 1980) ja tämä reaktio etenee seuraavalla tavalla:



minkä jälkeen silanoli polymeroidaan lateraalisesti



Lopputuloksena on pinta, joka on päällystetty silanolin funktionaalisella ryhmällä. Polysakkaridi voidaan sen jälkeen toisessa vaiheessa liittää pintaan. Alla olevassa esimerkissä selostetaan polysakkaridin P ja silanoidun pinnan välistä reaktiota, jolloin funktionaalinen ryhmä R on epoksiryhmä, kuten yllä on todettu. Polysakkaridi P liitetään epoksiryhmään polysakkaridin hydroksyyli ryhmien välityksellä seuraavan reaktion mukaisesti



Aikaisemmin on tutkittu optimiolosuhteita tälle reaktiolle (katso Sundberg ja Porath, J. Chromatogr. 90 (1974) 87).

Keksinnön erään piirteen mukaan voi polysakkaridi P olla neutraali. Keksinnön erään toisen piirteen mukaan voi polysakkaridi olla luonnossa esiintyvä polysakkaridi, kuten dekstraani, tai synteettinen polysakkaridi, joka on valmistettu esimerkiksi polymeroimalla mono- tai disakkarideja kemiallisilla reagensseilla kuten epikloorihydriinillä.

Dekstraani voi olla dekstraanin tai dekstraaniglyseriiniglykosidin tai hydrodekstraanin (so. dekstraanin, jonka pelkistävät pääteryhmät on pelkistetty alkoholiryhmiksi) etyyli-, hydroksietyyli- tai 2-hydroksipropyylieetteri tai dekstraanin tai osittain pilkkoutuneen dekstraanin hydroksyyli ryhmäpitoiset hydrofiiliset johdannaiset.

Pintakerrokseen liittymisen jälkeen voidaan polysakkaridi polymeroida edelleen, niin että saadaan paksumpi kerros. Tätä polymerointia on selostettu SE-A-julkaisussa 169 293.

Käsitelty pinta osoittautuu biologisesti inertiksi ja tällä tavoin käsiteltyt pinnat aikaansaavat vähemmän proteiiniabsorptiota, soluadheesiota ja hyytymistä. Esillä olevan keksinnön mukaista menetelmää voidaan soveltaa monilla eri aloilla. Sydän-hengityslaitteissa käytetään siten monia osia, jotka on valmistettu alumiinista. Veren kanssa kosketukseen joutuvat pinnat on helppo hapettaa aluminiumoksidiksi niiden käsittelemiseksi jälkeenpäin esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä. Tätä menetelmää voidaan soveltaa muihin mekaanisiin osiin, jotka on tarkoitettu olemaan kosketuksessa veren kanssa, esimerkiksi dialyysilaitteissa.

Silikonikumikateria voidaan myös käsitellä esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä. Tässä tapauksessa silikonikumi on ensin saatettava reaktiiviseksi hapettamalla ohut pintakerros. Tämä aikaansaadaan etsausmenetelmällä, joka sisältää pintakerroksen hapettamisen happiplasmassa alhaisessa paineessa. Tämä menetelmä ei johda mihinkään aineen ominaisuuksien huononemiseen. Etsauksen jälkeen pinta osoittautuu hydrofiiliseksi ja reaktiiviseksi silaaneille ja se voidaan käsitellä keksinnön mukaisella menetelmällä.

Keksintöä voidaan myös soveltaa muissa yhteyksissä, esimerkiksi näyttteenottoa ja/tai veren varastointia varten tarkoitettujen alumiinisten, lasisten tai silikonikumisten tuotteiden käsittelemiseksi.

Keksintöä selostetaan alla lähemmin lukuisilla suoritusesimerkeillä.

Esimerkki 1

a) Silikonikumikappaletta, jonka koko oli 4 x 4 cm ja paksuus 2 mm käsiteltiin 10 %:sella (tilavuus/tilavuus) tavanomaisilla astioiden käsipesuun käytettyjen pesuaineiden liuoksella ja puhdistettiin sen jälkeen perusteellisesti juoksevalla tislatusella vedellä. Kappale etsattiin sen jälkeen happiplasmassa, 300 millibaaria O_2 , 100 W, 3 min ja upotettiin välittömästi sen jälkeen veteen.

b) Silikonikumikappale poimittiin vedestä ja sen pintoja puhallettiin, niin että näkyvä vesi häipyi, minkä jälkeen se välittömästi upotettiin 5 %:seen (paino/tilavuus) 3-glysidoksi-propyyli-trimetoksisilaanin (epoksisilaani) propanoli-liuokseen 10 minuutiksi. Silikonikumikappale peittyi täydellisesti liuoksen alle.

Sen jälkeen kappaletta kuivattiin uunissa $60^{\circ}C$:ssa kuivan näköiseksi, pestiin tislatusella vedellä ja puhallettiin kuivaksi. Pinta ei ollut hydrofobinen.

c) Kohdan b) mukaisesti käsitelty kappale upotettiin 20 %:seen (paino/tilavuus) dekstraaniliuokseen, jonka keskimääräinen molekyylipaino (\bar{M}_w) oli 2 000 000 tislatussa vedessä ja annettiin reagoida 20 h huoneen lämpötilassa. Pinta oli nyt hydrofiilinen.

Esimerkki 2

a) Peitelasia käsiteltiin dikromaattirikkihapolla ja puhdistettiin perusteellisesti juoksevalla tislatusella vedellä.

b) kohdan a) mukaisesti käsitelty peitelasi saatettiin reagoimaan 3-glysidoksi-propyyli-trimetoksisilaanin kanssa yllä olevan esimerkin 1 b) mukaisesti.

c) Kohdan b) mukaisesti käsitelty peitelasi upotettiin 40 %:seen (paino/tilavuus) dekstraaniliuokseen, jonka keski-

määräinen molekyylipaino (\bar{M}_w) oli 200 000 tislatussa vedessä ja annettiin reagoida 20 h huoneen lämpötilassa. Saatu pinta oli hydrofiilinen. Levitetyn kerroksen paksuus oli 4 nanometriä ellipsometrisesti määritettynä.

Esimerkki 3

a) Alumiinikappaletta, jonka koko oli 2 x 4 cm ja paksuus noin 1 mm käsiteltiin 10 %:sella (tilavuus/tilavuus) tavanomaisten tiskien käsinpesuun käytettyjen pesuaineiden liuoksella ja puhdistettiin sitten tislatussa vedellä yön yli.

b) Kohdan a) mukaisesti käsitelty alumiinikappale saatettiin reagoimaan 3-glysidoksi-propyyli-trimetoksisilaanin kanssa käyttäen yllä olevassa esimerkissä 1 b) selostettua menettelytapaa.

c) Kohdan b) mukaisesti käsitelty alumiinikappale upotettiin 20 %:seen (paino/tilavuus) dekstraaniliuosta, jonka keskimääräinen molekyylipaino (\bar{M}_w) oli 200 000 tislatussa vedessä ja annettiin reagoida 20 h huoneen lämpötilassa. Saatu pinta oli hydrofiilinen.

Esimerkki A Biologinen yhteensoveltuvuustesti

Tässä esimerkissä käytettiin keksinnön mukaisena tuotteena analogisesti esimerkin 2 kanssa käsiteltyjä peitelaseja, paitsi että vaiheessa c) käytettiin 20 %:sta (paino/tilavuus) dekstraaniliuosta, jonka keskimääräinen molekyylipaino (\bar{M}_w) oli 2 000 000. Dekstraanikerroksen paksuus oli 5 nanometriä. Dekstraanipäälllystetyt peitelasit kostutettiin ja esi-inkuboitiin kosteutetussa kammiossa 37°C:ssa, jota seurasi kokeellinen inkubointi verellä. Inkubointi suoritettiin 10 min 37°C:ssa käsittelemättömällä rotan verellä, joka oli saatu leikkaamalla eetterillä nukutettuja rottia. Käsittelemättömiä peitelaseja ja metyloituja lasia (Elwing, H ja Stenberg, M; J. Immunol. Meth. 44 (1981) 343-345) käytettiin positiivisina hyytymän muodostumisen ja verihiutaleadheesion positiivisina kontrolleina. Inkubaation jälkeen hyytymät leikattiin kahtia partakoneen terällä. Toinen puoli poistettiin varovasti ja

lasit puhdistettiin fosfaattipuskuroidussa suolaliuoksessa (0,05M fosfaattipuskuri, pH 7,4) 5-10 s virtauksella 1,5-2 l minuutissa. Kiinnitys suoritettiin 0,15M kakodylaattipuskurissa, pH 7,4, 3 %:sella glutaarialdehydillä 2 h, jota seurasi dehydraatio etanolissa ja kuivaus ilmassa tai kriittisen pisteen kuivaimessa. Näytteitä päällystettiin kullalla ja tutkittiin JEOL 100 cx pyyhkäisyelektronimikroskoopissa 20 kV:n kiihtyvällä jännitteellä.

Tulokset

Inkubointiajan päättyessä verinäytteet olivat hyytyneet käsittelemättömä lasia vasten ja metyloitua lasia vasten. Dekstraanilla päällystetyllä lasilla keksinnön mukaisesti inkuboidussa veressä esiintyi hyytymäkokkareita, kun sitä vastoin pulkki pysyi juoksevana. Kokkareet eivät tarttuneet pintaan ja näyttivät syntyvän veri/ilmarajapinnalla. Pyyhkäisyelektronimikroskoopissa tutkittaessa käsittelemättömän lasin ja veritukoksen välinen pinta havaittiin koostuvan fibriinankuroiduista punasoluista ja verihiutaleista. Hydrofobinen metyloitu lasi toisaalta aiheutti alussa tarttuvan kerroksen aktivoituja verihiutaleita, joihin muut verisolut tarttuivat. Fibriinirihmoja havaittiin hyvin vähän lähellä pintaa, mutta niitä voitiin nähdä hyytymän sisällä. Keksinnön mukaisesti dekstraanilla päällystetyt lasipinnat eivät aiheuttaneet hyytymien muodostusta. Pyyhkäisyelektronimikroskoopissa tutkittaessa yli 90 % pinta-alasta oli ilman soluja ja fibriiniä. Voitiin nähdä hajaantuneita yksittäisiä punasoluja ja verihiutaleita. Dekstraanilla päällystetyllä pinnalla olevien verihiutaleiden pyöreä ulkomuoto erosi jyrkästi hydrofobisella pinnalla nähtävien verihiutaleiden pitkänomaisemmasta ja litteästä muodosta, mikä viittaa siihen, että pyöreät solut olivat tarttuneet vaan eivät dekstraanilla päällystetyn pinnan aktivoimia.

Föremål uppvisande ett biokompatibelt ytskikt och process för att förse föremålen med ett sådant ytskikt

Föreliggande uppfinning avser föremål uppvisande ett biokompatibelt ytskikt och en process för att förse föremål med ett sådant ytskikt. Uppfinningen avser mera bestämt föremål uppvisande åtminstone en yta av glas, silikon, aluminium eller silikongummi täckt med ett biokompatibelt ytskikt och en process för att förse föremål uppvisande åtminstone en yta av glas, silikon, aluminium eller silikongummi med ett biokompatibelt ytskikt.

Ändamålet med föreliggande uppfinning är att förse inom medicinen användbara föremål med ett biokompatibelt ytskikt. Detta innebär exempelvis för föremål avsedda att användas i kontakt med blod att föremål som är oförenliga med blod behandlas på ett sådant sätt att det ej framkallar koagulering eller trombosbildning.

Tidigare känd teknik att förse inom medicinen användbara föremål med ett biokompatibelt ytskikt består ofta i en förändring av materialets ytenergi. En förbättring av olika materials egenskaper har erhållits genom modifiering av ytskikten antingen till en mer hydrofob karaktär eller till en mer hydrofil karaktär. Hydrofobisering av ytskiktet, exempelvis genom att metylisera en glasyta, resulterar i en minskning av effektiviteten hos blodets ytaktiverade koagulationssystem. Emellertid binds proteiner såsom fibrinogen relativt starkt till sådana ytor och på detta proteinskikt kan vissa celler, trombocyterna, bindas och aktiveras, varefter koagulation utlöses om än långsamt. Hydrofila ytor, t.ex. hydrolyserat nylon eller oxiderat aluminium har visat en minskad bindning av celler, men vid dessa ytor hindras ej det ytaktiverade koagulationssystemet. Användning av dessa ytor i kontakt med blod förutsätter därför tillsats av antikoagulantia, t.ex. heparin, till blodet.

En annan tidigare känd ytbehandlingsteknik för att hindra koagulering, består i bindning av antikoagulantia i ytskiktet. Heparin har i första hand använts med denna teknik. Heparin är en hexosamin-hexuronsyrepolysackarid, som är sulfaterad och har sura egenskaper, dvs. heparin är en organisk syra. Enligt DE-A-21 54 542 impregneras först föremål av ett organiskt termoplastiskt harts med ett aminosilankopplingsmedel och det på detta sätt behandlade föremålet reageras sedan med en sur lösning av ett heparinsalt för att binda heparinet till ytskiktet med hjälp av jonbindningar. Heparinbehandlade ytor har visat sig minska koagulationsreaktionen. En betydande nackdel med dessa ytor är emellertid att heparinbehandlingen ej hindrar trombocytvidhäftning, vilket är ett stort problem i exempelvis hjärt-lungmaskiner.

Vidare är det känt att vattenbindande geler, exempelvis polyhydroxi-alkylmetakrylat, minskar proteinadsorptionen och uppvisar låg celladhesivitet (Hoffman et al., Ann. New York Acad., Sci. Vol. 283, sidan 372, 1977). Dessa egenskaper anses bero på att vattenhaltiga geler ger låg ytenergi i gränsytan mot blodet. Tidigare känd teknik att tillverka vattenbindande geler har dock nackdelar såsom komplicerad framställningsteknik och ofullständig polymerisering, vilket medfört läckage av giftiga monomerer. En gelliknande blandning av sackaros och glykos inbakad i en matris av polysackariden dextran eller dextrin användes enligt tidigare känd teknik såsom ett rör för anslutning av blodkärl. Denna blandning skall vara icke-toxisk för patienten och implanteratet upplöses i blodet efter en viss tid. Det är känt, att den neutrala polysackariden dextran är blandbar med blod utan att utlösa någon koagulationsreaktion.

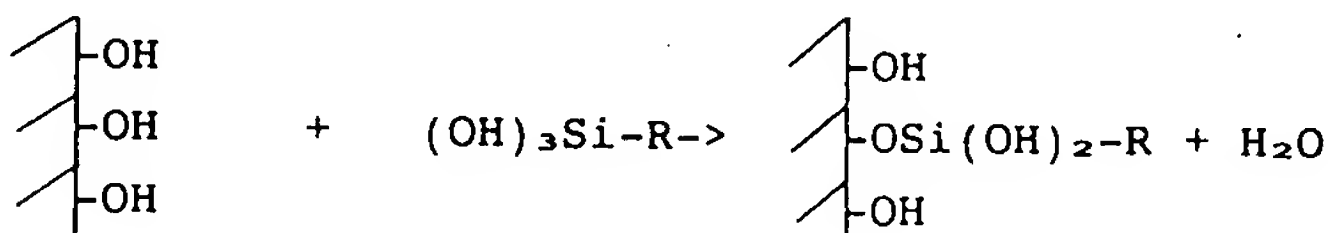
Föreliggande uppfinning kombinerar egenskapen hos vattenbindande geler med den låga toxiciteten hos polysackarider, samtidigt som den erbjuder teknik för ytbehandling av medicinskt tekniskt viktiga material, dvs. aluminium och silikon gummi.

Föremål enligt uppfinningen vilka uppvisar åtminstone en yta av oxiderat aluminium eller oxiderat silikongummi täckt med ett biokompatibelt ytskikt består av en polysackarid innehållande åtminstone en hydroxylgrupp, vilken polysackarid är kovalent bunden till nämnda föremåls yta av oxiderat aluminium eller oxiderat silikongummi med hjälp av ett silan innehållande åtminstone en epoxigrupp.

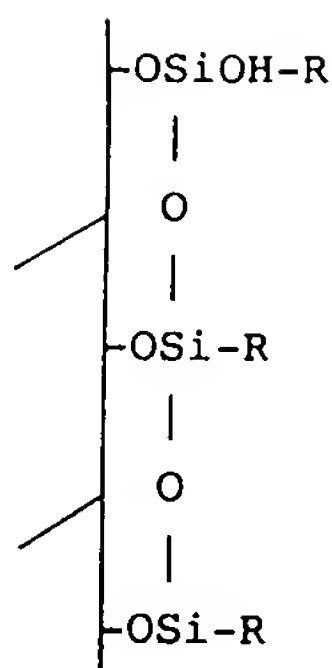
Processen enligt uppfinningen för att förse föremålen uppvisande åtminstone en yta av aluminium eller silikongummi med ett biokompatibelt ytskikt kännetecknas av att nämnda föremåls yta, efter oxidation därav om det är nödvändigt, reageras med en silan innehållande åtminstone en epoxigrupp och att den på detta sätt behandlade ytan reageras med en polysackarid innehållande åtminstone en hydroxylgrupp.

Silanen kan utgöras av en alkoxisilan ($R-Si(OCH_3)_3$) eller en klorosilan ($R-SiCl_3$), i vilken R betecknar en epoxigrupp CH_2-CH- , som är kopplad till kiselatomen via en kolväte-
 $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$
 kedja (oftast propyl).

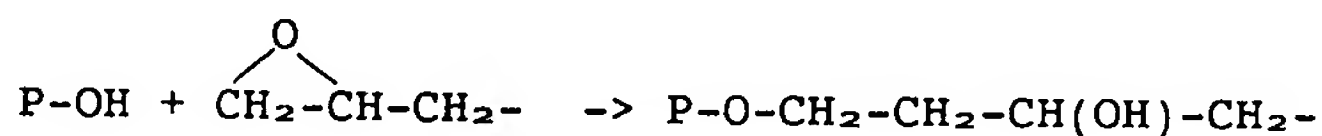
Den hydrolyserade silanen bildar en aktiv silan ($R-Si(OH)_3$), som reagerar med oorganiska föreningar, vilka uppvisar hydroxylgrupper vid ytan. Enligt uppfinningen är sådana material oxiderat aluminium och oxiderat silikongummi, vilka efter hydratisering erhåller hydroxylgrupper i ytskiktet. Reaktionen mellan det oorganiska ämnet i ytskiktet och silanolen är tidigare känd teknik (Dow Corning Product Bulletin 23-181C 1980) och denna reaktion förlöper på följande sätt:



varefter silanolen polymeriseras i sidled



Slutresultatet blir en yta, som är täckt med silanolens funktionella grupp. I ett andra steg kan sedan polysackariden kopplas till ytan. I det följande exemplet beskrivs reaktionen mellan polysackariden P och en silanerad yta, där den funktionella gruppen R utgöres av en epoxigrupp. Polysackariden P binds till epoxigruppen via polysackaridens hydroxylgrupper enligt reaktionen



Optimala betingelser för denna reaktion har tidigare utretts (se Sundberg och Porath, J. Chromatogr. 90:87 1974).

Enligt en aspekt av uppfinningen kan polysackariden P vara neutral. Enligt en annan aspekt av uppfinningen kan polysackariden vara en polysackarid förekommande i naturen såsom dextran eller en syntetiskt framställd polysackarid t.ex. genom polymerisation av mono- eller disackarider med hjälp av kemiska reaktanter såsom epiklorhydrin.

Dextran kan utgöras av etyl-, hydroxietyl- eller 2-hydroxi-propyleter av dextran eller dextranglycerolglykosid eller hydrodextran (dvs. dextran, vars reducerande ändgrupper är reducerade till alkoholgrupper) eller hydroxylgrupphaltiga, hydrofila derivat av dextran eller partiellt nedbrutet dextran.

Polysackariden kan efter bindningen til ytskiktet polymeriseras vidare, så att man erhåller ett tjockare skikt. Denna polymerisering har beskrivits i SE-169 293.

Den behandlade ytan visar sig vara biologiskt inert och på så sätt behandlade ytor ger minskad proteinabsorption, cellvidhäftning och koagulation. Sättet enligt uppfinningen kan tillämpas inom många olika områden. Sålunda användes i hjärt-lungmaskiner många ventiler, vilka är tillverkade av aluminium. De ytor, som kommer i kontakt med blod, är lätta att oxidera till aluminiumoxid för att därefter behandlas med förfarandet enligt uppfinningen. Detta förfarande kan användas på andra mekaniska ventiler, som är avsedda att stå i kontakt med blod, t.ex. i dialysapparater.

Även katetrar av silikongummi kan behandlas medelst förfarandet enligt uppfinningen. Därvid måste silikongummit först göras reaktivt genom oxidation av ett tunt ytskikt. Detta genomföres medelst ett etsförfarande, som innebär, att ytskiktet oxideras i ett syreplasma vid lågt tryck. Denna metod medför ej någon försämring av materialets egenskaper. Efter etsning blir ytan hydrofil och reaktiv gentemot silaner och den kan behandlas medelst förfarandet enligt uppfinningen.

Uppfinningen kan även tillämpas i andra sammanhang, t.ex. för behandling av föremål av aluminium eller silikongummi för förvaring av blod.

Uppfinningen kommer i det som följer att beskrivas av ett antal utföringsexempel vilka dock inte är begränsande.

Exempel 1

a) En bit av silikongummi som har storleken 4x4 cm och en tjocklek av 2 mm behandlades med en 10 % (v/v) lösning av vanligt handdiskmedel och sköljdes därefter noggrant med rinnande destillerat vatten. Biten etsades sedan i en

syreplasma, 300 millibar O_2 , 100 W, under 3 min och doppades sedan omedelbart ned i vatten.

b) Silikongummibiten togs upp från vattnet och ytan avblåstes därefter så att synligt vatten försvann varefter den omedelbart doppades i en 5 % (w/v) lösning av 3-glycidoxipropyltrimetoxisilan (epoxisilan) i propanol under 10 min. Silikongummibiten täcktes totalt av lösningen.

Sedan torkades biten i en ugn vid $60^\circ C$ tills den såg torr ut, tvättades i destillerat vatten och blåstes torr. Ytan var nu hydrofob.

c) Biten behandlad enligt b) doppades i en 20 % (w/v) lösning av dextran som har en medelmolekylvikt (M_w) av 2 000 000 i destillerat vatten och tilläts reagera under 20 tim vid rumstemperatur. Ytan var nu hydrofil.

Exempel 2

a) Täckglas behandlades med dikromatsvavelsyra och sköljdes grundligt med rinnande destillerat vatten.

b) Täckglaset behandlat enligt a) reagerades med 3-glycidoxipropyltrimetoxisilan enligt exempel 1b) ovan.

c) Täckglaset behandlat enligt b) doppades i 40-procentig lösning (v/v) av dextran, med en medelmolekylvikt (M_w) på 200 000 i destillerat vatten och reagerades 20 tim vid rumstemperatur. Den erhållna ytan var hydrofil. Tjockleken av det utbredda skiktet var 4 nanometer definierad ellipsometriskt.

Exempel 3

a) En aluminiumbit som har storleken 2x4 cm och en tjocklek av ca 1 mm behandlades med en 10-procentig (v/v) lösning av vanligt handdiskmedel och sköljdes därefter med destillerat vatten över natten.

b) Aluminiumbiten behandlad enligt a) reagerades med 3-glycidoxipropyltrimetoxisilan under användande av samma metod som beskrivs i Exempel 1 b), ovan.

c) Aluminiumbiten behandlad enligt b) doppades i en 20-procentig (w/v) lösning av dextran som har en medelmolekylvikt (M_w) av 200 000 i destillerat vatten och tilläts reagera under 20 tim vid rumstemperatur. Den erhållna ytan var hydrofil.

Exempel A Biologiskt kompatibilitetstest

I detta exempel användes som produkt enligt uppfinningen täckglas som behandlats analogt med exempel 2, utom att i steg c) användes 20 procentig (v/v) lösning av dextran, med en medelmolekylvikt (M_w) på 2 000 000. Tjockleken av dextranskiktet var 5 nanometer. De dextranbetäckta täckglasen fuktades och förinkuberades i en fuktad kammare vid 37°C, efter vilket följde experimentell inkubation med blod. Inkubationen utfördes 10 min vid 37°C med obehandlat råttblod, som erhållits genom att operera råttor som bedövats med eter. De obehandlade täckglasen och metylerade glasen (Elwing, H och Stenberg, M; J. Immunol. Meth. 44 (1981) 343-345) användes som positiva kontroller av koagulering och trombocytadhesion. Efter inkubationen skars koaguleringsarna itu med rakblad. Den ena hälften avlägsnades försiktigt och glasen rengjordes i fosfatbuffrad saltlösning (0,05M fosfatbuffert, pH 7,4) med 5-10 s strömning 1,5-2 l i minuten. Bindningen utfördes i 0,15M kakodylatbuffert, pH 7,4, med 3-procentig glutaraldehyd 2 h, efter vilket följde dehydration i etanol och torkning i luft eller torkapparat vid den kritiska punkten. Proven försågs med guldbeläggning och undersöktes i JEOL 100 cx svepningselektronmikroskop med en accelererande spänning på 20 kv.

Resultaten

Vid utgången av inkubationstiden hade blodproven koagulerat mot det obehandlade glaset och det metylerade glaset. I blodet som inkuberats enligt uppfinningen med dextranbe-

klätt glas förekom koaguleringsklumpar medan bulken hölls flytande. Klumparna fastnade inte vid ytan och föreföll att uppkomma vid blod/luftgränsytan. Vid undersökning i svepningselektronmikroskop observerades att ytan mellan det obehandlade glaset och trombosen bestod av fibrinförankrade erythrocyter och trombocyter. Å andra sidan förorsakade det hydrofobiska metylerade glaset aktiverade trombocyter i det häftande skiktet, vid vilka de övriga blodkropparna fastnade. Mycket litet fibrintrådar observerades nära ytan, men de kunde observeras inne i koagulationen. Glasytorna som överdragits med dextran enligt uppfinningen förorsakade inte koagulationsbildning. Vid undersökning i svepningselektronmikroskop var över 90 % av ytan utan blodkroppar och fibrin. Enskilda utspridda erythrocyter och trombocyter kunde observeras. Den runda formen av de dextranbeklädda trombocyterna skilde sig kraftigt från den långsmala och platta formen av de på den hydrofoba ytan synliga trombocyterna, vilket tyder på att de runda blodkropparna hade fastnat men inte de som aktiveras av den dextranbeklädda ytan.

Patenttivaatimukset

1. Tuote, jossa ainakin yksi hapettunut alumiini- tai hapettunut silikonikumipinta on päällystetty biologisesti yhteensopivalla pintakerroksella, tunnettu siitä, että biologisesti yhteensopiva pintakerros muodostuu polysakkaridista, joka sisältää vähintään yhden hydroksyyliiryhmän, joka polysakkaridi on kovalenttisesti sitoutunut mainittuun hapettuneen alumiinin tai hapettuneen silikonikumin pintaan tuotteessa vähintään yhden epoksiryhmän sisältävän silaanin avulla.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tuote, tunnettu siitä, että se on katetri.
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tuote, tunnettu siitä, että se on laite verinäytteen ottamiseksi ja/tai veren varastoinniseksi.
4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen tuote, tunnettu siitä, että se on sydän-hengityslaitte, jossa laitteessa veren kanssa kosketukseen joutuvat laitepinnat on päällystetty biologisesti yhteensopivalla pintakerroksella.
5. Menetelmä sellaisten tuotteiden aikaansaamiseksi, joissa on vähintään yksi hapettuneen alumiinin tai hapettuneen silikonikumin pinta, jolla on biologisesti yhteensopiva pintakerros, tunnettu siitä, että tuotteen pinta hapetetaan ja saatetaan sen jälkeen reagoimaan silaanin kanssa, joka sisältää vähintään yhden epoksiryhmän, ja että näin käsitelty pinta saatetaan reagoimaan polysakkaridin kanssa, jossa on ainakin yksi hydroksyyliiryhmä.
6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sakkaridina käytetään neutraalia polysakkaridia.
7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että dekstraania käytetään neutraalina polysakkaridina.

Patentkrav

1. Föremål uppvisande åtminstone en yta av oxiderat aluminium eller oxiderat silikongummi täckt med ett biokompatibelt ytskikt, kännetecknat av att det biokompatibla ytskiktet består av en polysackarid innehållande åtminstone en hydroxylgrupp, vilken polysackarid är kovalentbunden till föremålets nämnda yta av oxiderat aluminium eller oxiderat silikongummi med hjälp av en silan innehållande åtminstone en epoxigrupp.
2. Föremål enligt patentkravet 1, kännetecknat av att det är en kateter.
3. Föremål enligt patentkravet 1, kännetecknat av att det är ett hjälpmedel för uppsamling och/eller lagring av blod.
4. Föremål enligt patentkravet 1, kännetecknat av att det är en hjärt-lungmaskin, i vilken maskin aluminiumytorna som kommer i kontakt med blod är täckta med det biokompatibla ytskiktet.
5. Process för framställning av föremål uppvisande åtminstone en yta av oxiderat aluminium eller oxiderat silikongummi täckt med ett biokompatibelt ytskikt, kännetecknat av att föremålets yta oxiderats och sedan reagerats med en silan innehållande åtminstone en epoxigrupp och att den så behandlade ytan reageras med en polysackarid innehållande åtminstone en hydroxylgrupp.
6. Process enligt patentkravet 5, kännetecknat av att som sackarid används en neutral polysackarid.
7. Process enligt patentkravet 6, kännetecknat av att som neutral polysackarid används dextran.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer